

令和元年5月30日現在

機関番号：11301

研究種目：挑戦的研究(萌芽)

研究期間：2017～2018

課題番号：17K19112

研究課題名(和文)リン単体を直接用いる含リン複素環化合物の遷移金属触媒合成

研究課題名(英文) Transition-Metal-Catalyzed Synthesis of Phosphorus-containing Heterocycles Using Phosphorus

研究代表者

有澤 美枝子 (Arisawa, Mieko)

東北大学・薬学研究科・准教授

研究者番号：50302162

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 5,000,000円

研究成果の概要(和文)：有機リン化合物のC-P結合を効率的に生成する新しい方法論として、リン単体を直接利用できれば、安価な原料を用いて触媒的に反応を行い、廃棄物が生じない理想的な化学プロセスになると考えた。リン単体を直接用いるために、P-P結合の反応性を理解する必要がある。先に当研究室で見出したP-P結合を一つ有するジホスフィンの反応開発を基に、P-P結合を複数有するポリリン化合物の反応を検討した後、P-P結合のみからなるリン単体を直接利用する触媒法を開発する段階的な計画を立てた。本研究では、ポリリン化合物としてシクロペンタホスフィン(PhP)₅に着目した研究を行い、新しい含リン環状化合物の合成法を複数開発した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

有機リン化合物は、医薬品・機能性材料等多様な用途がある。日本は、原料のリン鉱石を100%輸入しているが、産出国偏在と枯渇の問題があるため、リン資源の有効利用技術の開発は急務である。従来、有機リン化合物は、リン単体から多段階で調製されたリン反応剤と有機ハロゲン化物の置換反応で合成されるが、脱離基に由来する廃棄物が必ず副生する。従って、有機リン化合物を効率的に合成する新方法論が必要である。リン単体の直接利用は、安価な原料から短工程で触媒的に反応を行い、廃棄物がない理想的な化学プロセスになる。本研究では、リン単体利用の前段階として、ポリホスフィンを用いる含リン複素環化合物の触媒的合成法を開発した。

研究成果の概要(英文)：Organophosphorus compounds are synthesized from P₄ by multi-steps via phosphorus trichloride (PCl₃) or phosphoryl chloride (POCl₃). We consider that the direct transformation of P₄ is preferable for the synthesis of organophosphorus compounds in terms of saving energy and resources, and that chemical studies of oligomeric organophosphanes (RP)_n are critical for such purpose. Transition-metal-catalyzed reactions of (RP)_n are considered attractive to understand and control the chemical reactivity of the P-P-P bond systems in (RP)_n. In this study, heterocyclic compounds containing a phosphorus atom were synthesized using rhodium-catalyzed insertion and addition reaction of the PhP group of pentaphenylcyclopentaphosphine (PhP)₅.

研究分野：有機化学

キーワード：含リン複素環化合物 遷移金属触媒 炭素-リン結合生成 ポリホスフィン リン単体

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

有機リン化合物は、肥料・医薬品・触媒・機能性材料など多様な用途があり極めて重要である。しかし、原料となるリン鉱石は、限られた国に偏在しており、埋蔵量が限られるために枯渇の懸念がある資源である。日本はリン鉱石を生産せず 100% 輸入に依存しているため、リン資源の有効利用技術の開発は急務である。

従来、有機リン化合物の合成で必要となる C-P 結合生成のためには、リン単体から調製されたホスフィニル反応剤と有機ハロゲン化物の化学量論的な置換反応が用いられてきた。しかし、原料の合成には一般に多段階を必要とすることに加えて、高活性のホスフィニル反応剤は一般に湿気や酸素に不安定で取扱いが容易ではない。また、置換反応では脱離基に由来する金属ハロゲン化物等の廃棄物が必ず副生する。従って、C-P 結合を効率的に生成する新しい方法論が必要である。

2. 研究の目的

リン単体のうちで入手の容易な四面体構造の黄リン P_4 はリン鉱石の還元によって生産され、これを原料として様々なリン化合物が製造されている。従って、リン単体を直接利用できれば、安価な原料を用いて触媒的に反応を行い、廃棄物が生じない理想的な化学プロセスになる。

本研究では、リン単体から直接有機リン化合物を合成する触媒反応を開発する。特に、リン単体と有機ヘテロ元素化合物の C-X (X = heteroatom) 間の切断交換反応、およびリン単体の不飽和有機化合物への付加反応を利用した有機リン化合物 C-P 結合生成を開発する。ここでは、医薬品や機能性材料としての利用が期待される含リン複素環化合物の触媒的合成をリン単体を用いて行うことを目的とする。

3. 研究の方法

リン単体を直接用いる有機リン化合物の合成を達成するために、リン試薬の活性度を考慮しながら、金属触媒の活性と安定性を向上させる方法を用いる。申請者はこれまでに、ジホスフィン R_2P-PR_2 結合の触媒的切断を伴う付加反応・単結合メタセシス反応・C-H 結合活性化反応を開発した。これらは有機基に隣接するリン原子の反応である。これに対して、黄リンの反応を行うためには、有機基のない P-P 結合を三つ有するリン原子の変換反応を検討する必要がある。リン原子に隣接する有機官能基の有無で異なる反応性を有すると考えられるので、別途検討する必要があると考えた。即ち、リン試薬については、ジホスフィン R_2P-PR_2 結合の反応性をもとに、置換ペンタホスフィンなどの有機官能基を一つ有するポリホスフィン $R_2P-(PR)_n-PR_2$ を検討し、次いでリン単体 P_4 を用いる C-P 結合生成を達成する。合わせて、反応性を制御する目的で、遷移金属触媒によるリン単体の活性化様式についても調べる。

4. 研究成果

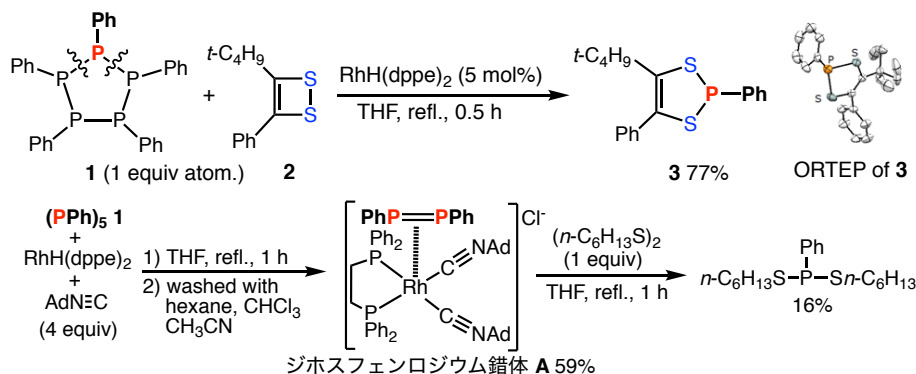
(1) ポリホスフィン $(PPh)_5$ を利用する有機ジスルフィド化合物 S-S 結合へのロジウム触媒フェニルホスフィニル基挿入反応

リン原子同士に挟まれたリン原子の反応性を知るために、P-P 結合を複数有するポリホスフィン化合物 $(PhP)_5$ **1** の反応性を調べた。この過程で、ロジウム錯体が触媒的に **1** の P-P 結合を切断し、ジスルフィド S-S 結合間にフェニルホスフィニル (PhP) 基を挿入して S-P-S 結合を生成することを見出した (*Org. Lett.*, **2018**, *20*, 938)。ロジウム触媒は、**1** の 2 つの P-P 結合を切断して、2 つの P-S 結合を形成する。これまでに、**1** から有機リン化合物を触媒的に合成した例は知られていない。

RhH(dppe)₂ 触媒存在下、**1** と 3-(*t*-ブチル)-4-フェニル-1,2-ジチエート **2** を THF 中加熱還流下 1 時間反応させたところ、ジスルフィド S-S 結合間に PhP 基が挿入した 2-フェニル-4-(*t*-ブチル)-5-フェニル-1,3,2-ジチアホスホール **3** を収率 77% で与えた (Scheme 1)。5 員環、7 員環、および 8 員環状ジスルフィド S-S 結合への PhP 基の挿入も効率よく進行した。本法は、これまでに合成例のないユニークな S-P(Ph)-S 結合を有する環状化合物の新しい簡便合成法である。なお、イオウと同族元素であるセレンを含む鎖状ジセレニド化合物 Se-Se 結合への PhP 基挿入反応にも適用できた。この結果から、ロジウム錯体が $(PhP)_5$ **1** の少なくとも 2 つの P-P 結合を直接触媒的に切断することが分かった。続いて、ロジウム錯体による $(PhP)_5$ **1** の活性化様式を調

べた結果、PhP=PPh 基がロジウム金属上に配置したジフェニルジホスフェンロジウム錯体 **A** の生成を示唆する結果を得た (Scheme 1)。これは遷移金属触媒的に **1** の P-P(Ph)-P 結合を切断して有機リン化合物を合成した初めての例である。

Scheme 1



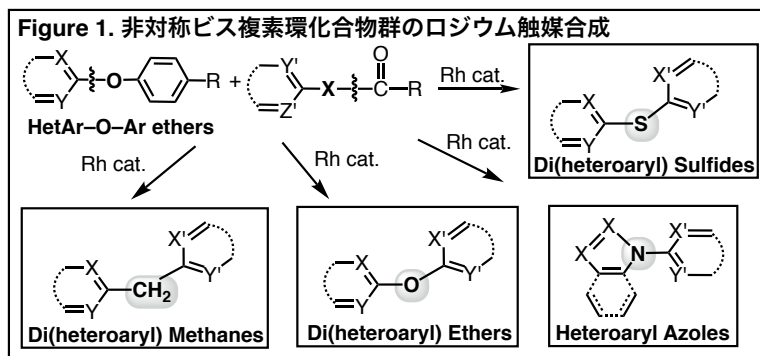
(2) 非対称ビス複素環 HetAr-X-HetAr' (X = CH₂, O, S, P(R) 等) 化合物のロジウム触媒合成

ロジウム錯体は、(PhP)₅ **1** の二つの P-P 結合を触媒的に切断して新しい結合を生成できるので、リン原子上に複素環 (HetAr) を導入して、HetAr-P 結合を効率的に生成する反応開発を行った。ここでは特に、HetAr-P(R)-HetAr' 化合物のように、二つの異なる複素環を一原子のヘテロ原子リンカーで連結したビス複素環化合物群 HetAr-X-HetAr' の一般的な触媒的合成法は未開拓である。

ビス芳香族化合物 Ar-X-Ar' と芳香族複素環化合物 Ar-X-HetAr は、既存の医薬品の privileged structure として繁用されている。しかし、この芳香環 Ar 基を複素環 HetAr 基で置換した非対称ビス複素環 HetAr-X-HetAr' 化合物は、電子状態と立体構造が異なる様々な複素環と一原子リンカー X を組み合わせることができるので、多様な生物活性を発現すると考えられる。加えて、非対称 HetAr-X-HetAr' 構造は、剛直な複素環を一原子で連結することにより、sp²C-sp³X 結合が自由回転して柔軟でキラルな擬ヘリックス構造を含む多様なコンフォメーションをとる利点がある。従って、HetAr-X-HetAr' 化合物は、ヘリックス構造を含むタンパク質や核酸のような生体分子と特異的に結合して生物活性を発現すると期待される。しかし、非対称 HetAr-X-HetAr' 化合物は、ほとんど知られていない。これは、効率的な合成法がないためである。

非対称 HetAr-X-HetAr' 化合物 (X = CH₂, O, S) を合成する新しい方法論として、当研究室では、遷移金属触媒によって二つの有機複素環化合物間の結合切断と交換を利用する新しい合成法を開発した。即ち、複素環エーテル HetAr-OAr 結合と複素環アシル化合物 HetAr'X-C(O)R 結合間の結合切断と交換反応によって、非対称 HetAr-X-HetAr' 化合物が生成する。本法によって、非対称ビス複素環エーテル HetAr-O-HetAr'、非対称ビス複素環スルフィド HetAr-S-HetAr'、および非対称ビス複素環メタン化合物 HetAr-CH₂-HetAr' の合成が可能になった (Figure 1. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, **2019**, in press; *Heterocycles*, **2017**, 94, 2179; *Synlett*, **2017**, 28, 1601)。加えて、二つの含窒素複素環を C-N 結合で連結した C-N 結合型ビス複素環化合物のロジウム触媒合成に成功した (Figure 1. *Org. Lett.*, **2018**, 20, 1756)。触媒を利用して二つの中

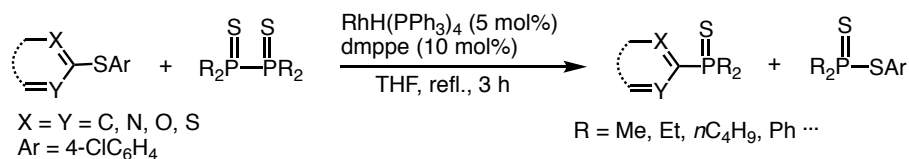
性の有機複素環化合物中の単結合を切断して交換する反応は、塩基や金属試薬存在下行う求核置換反応とは異なる新しい結合生成様式であり、新しい合成方法論である。新しい反応は、容易に供給できない新



しい化合物を提供できる利点もあり、これまでに新規化合物の合成例を数多く示した。

以上の成果を基に、リン原子上に複素環を導入する触媒法を開発した。ホスフィンとホスホニウム塩誘導体は、医農薬品としての利用に加えて、金属触媒の配位子、基礎化成品、イオン性液体、抗菌剤として汎用される。初めに、ロジウム触媒がテトラアルキルジホスフィンジスルフィド R_2P-PR_2 結合の切断交換を行えることに着目して、複素環を 1 種導入して、 $HetAr-PR_2$ 結合の触媒的生成反応を開発した (Scheme 2, *Adv. Synth. Catal.*, **2018**, *360*, 3488.)。複素環ジアルキルホスフィン類の合成例は、複素環ジ芳香族ホスフィン誘導体に比べてごく限られている。 $RhH(PPh_3)_4$ 触媒存在下、複素環スルフィドとテトラアルキルジホスフィンジスルフィドを反応させると、多様な 5 員環および 6 員環複素環ジアルキルホスフィンスルフィドが効率よく得られた。トリブチルホスフィン存在下、脱硫反応を行うと、多様な新規複素環ジアルキルホスフィンに変換できた。本法で合成した複素環ジアルキルホスフィンスルフィドおよび複素環ジアルキルホスフィンは、いずれも新規化合物である。

Scheme 2



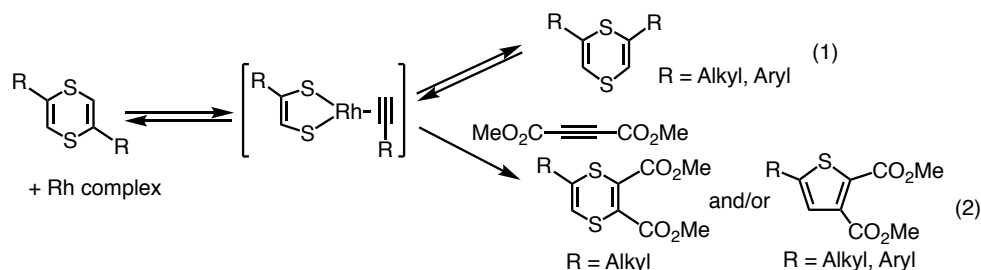
なお、テトラアルキルジホスフィンジスルフィドの代わりに、 $(PhP)_5$ **1** を利用して、二種の異なる複素環試薬を反応させると、非対称 $HetAr-P(Ph)-HetAr'$ 化合物を与えることが分かった。本研究で得られた非対称 $HetAr-P(Ph)-HetAr'$ 化合物は、いずれも合成例のない新規化合物であり、今後生物活性について評価する予定である。

また最近、ロジウム触媒存在下、 $(PhP)_5$ **1** のアルキンへの付加による含リン環状化合物の合成法を開発した。今後、 $(PhP)_5$ **1** の触媒的な P-P 結合切断を伴う不飽和有機化合物への付加によって、多様な含リン複素環化合物を簡便に合成できることを示す予定である。

(3) 1,4-ジチインのロジウム触媒的異性化反応とアルキン交換反応

本研究では、リンと周期表で同周期隣接元素であるイオウに着目して、有機イオウ化合物の変換反応についてもあわせて検討した。イオウ原子を二つ有する反芳香族性化合物である 1,4-ジチインのロジウム触媒反応を詳細に調べた。その結果、2,6-二置換-1,4-ジチインと 2,5-二置換-1,4-ジチイン間で、 sp^2-C-S 結合切断を伴う異性化反応が進行することを見出した。また同触媒条件下、アルキン交換反応が進行して非対称 1,4-ジチインとチオフェンを与えた。このような異性化およびアルキン交換反応はこれまでに知られていない (Scheme 3, *Organometallics*, **2018**, *37*, 3174.)。なお本反応は、1,4-ジチインの二つの sp^2C-S 結合を切断して生じる 1,2-ジチオラートロジウム錯体の生成を経由することを示唆する結果を得た。

Scheme 3



本研究では、リン単体を直接用いる触媒反応を開発する目的で、その前段階として P-P-P 結合を有する $(PhP)_5$ **1** に着目して、ロジウム触媒的に多様な含リン複素環化合物を合成する反応を開発した。具体的には、1) ジスルフィド S-S 結合へのフェニルホスフィニル基 (PhP) の触媒的挿入反応、2) 複素環スルフィドを用いるジアルキル複素環ホスフィンおよび非対称ビス複素環ホスフィン化合物の触媒的合成法、3)

(PhP)₅ **1** のアルキンへの触媒的付加を利用した含リン環状化合物の合成法を開発した。加えて、(PhP)₅ **1** のロジウム触媒による活性化様式を調べ、ジホスフェンロジウム錯体生成を経由することを示した。これによって、ロジウム触媒を用いて、P-P 結合のみを有するリン単体の変換を行うことに見通しを立てることができた。あわせて、同周期隣接原子イオウに着目して、1,2-ジチオラートロジウム錯体の生成を経由する1,4-ジチインの異性化反応とアルキン交換反応による有機イオウ化合物の新しい合成法を開発した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 (計 8 件)

1. Mieko Arisawa*, Masahiko Yamaguchi*, “Rhodium-catalyzed Synthesis of Organosulfur Compounds Using Sulfur” *Synlett*, **2019**, *in press*, 査読有.
2. Mieko Arisawa*, “Rhodium-catalyzed Synthesis of Unsymmetric Di(heteroaryl) Compounds via Heteroaryl Exchange Reactions” *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, **2019**, 査読無, <https://doi.org/10.1080/10426507.2019.1602621>.
3. Mieko Arisawa*, Kyosuke Sawahata, Takuya Ichikawa, Masahiko Yamaguchi*, “Rhodium-Catalyzed Isomerization and Alkyne Exchange Reactions of 1,4-Dithiins via the 1,2-Ethenedithiolato Rhodium Complex” *Organometallics*, **2018**, *37*, 3174-3180, 査読有, DOI: 10.1021/acs.organomet.8b00498.
4. Mieko Arisawa*, Takaru Tazawa, Wataru Ichinose, Haruki Kobayashi, Masahiko Yamaguchi*, “Rhodium-catalyzed Synthesis of Dialkyl(heteroaryl)phosphine Sulfides by Phosphinylation of Heteroaryl Sulfides” *Adv. Synth. Catal.*, **2018**, *360*, 3488-3491, 査読有, DOI: 10.1002/adsc.201800630.
5. Mieko Arisawa*, Kyosuke Sawahata, Tomoki Yamada, Debayan Sarkar, Masahiko Yamaguchi*, “Rhodium-Catalyzed Insertion Reaction of PhP Group of Pentaphenylcyclopentaphosphine with Acyclic and Cyclic Disulfides” *Org. Lett.*, **2018**, *20*, 938-941, 査読有, DOI: 10.1021/acs.orglett.7b03825.
6. Saori Tanii, Mieko Arisawa*, Takaya Tougo, Masahiko Yamaguchi*, “Catalytic Method for the Synthesis of C–N-Linked Bi(heteroaryl)s Using Heteroaryl Ethers and *N*-Benzoyl Heteroarenes” *Org. Lett.*, **2018**, *20*, 1756-1759, 査読有, DOI: 10.1021/acs.organomet.8b00245.
7. Mieko Arisawa*, Saori Tanii, Takaru Tazawa, Masahiko Yamaguchi*, *Review*: “Synthesis of Unsymmetric HetAr–X–HetAr’ Compounds by Rhodium-Catalyzed Heteroaryl Exchange Reactions” *Heterocycles*, **2017**, *94*, 2179–2207, 査読有, DOI: 10.3987/REV-17-869.
8. Saori Tanii, Mieko Arisawa*, Takaya Tougo, Kiyofumi Horiguchi, Masahiko Yamaguchi*, “Rhodium-Catalyzed Synthesis of Unsymmetric Di(heteroaryl) Ethers Using Heteroaryl Exchange Reaction” *Synlett*, **2017**, *28*, 1601-1607, 査読有, DOI: 10.1055/s-0036-1588801.

〔主な学会発表〕 (計 16 件)

1. Rhodium-catalyzed Synthesis of Unsymmetric Di(heteroaryl) Compounds Using Heteroaryl Exchange Reactions, 口頭, 有澤美枝子, Asian International Symposium, 2019/3/16-19, 国内.
2. 非対称ビス複素環セレニドのロジウム触媒合成, 口頭, 有澤美枝子, 鈴木蓮, 山口雅彦, 日本化学会第 99 回春季年会, 2019/3/16-19, 国内.
3. ペプチドジスルフィドのロジウム触媒的チオリン酸エステル化反応, 口頭, 有澤美枝子, 福本昂平, 山口雅彦, 日本化学会第 99 回春季年会, 2019/3/16-19.
4. ジホスフィンおよびペンタフェニルシクロペンタホスフィンを用いる非対称ビス複素環ホスフィン化合物のロジウム触媒合成, 口頭, 有澤美枝子, 澤畑恭佑, 大橋慶一朗, 山口雅彦, 日本化学会第 99 回春季年会, 2019/3/16-19.
5. ジスルフィドのロジウム触媒的チオリン酸エステル化反応, 口頭, 有澤美枝子, 福本昂平, 山口雅彦, 第 57 回 日本薬学会東北支部大会, 2018/10/20.
6. Rhodium-catalyzed Synthesis of Novel Organosulfur Compounds, 口頭, 有澤美枝子, 28th International Symposium on the Organic Chemistry of Sulfur (ISOCS-28), 2018/8/26-31.
7. Rhodium-catalyzed Insertion Reaction of PhP Group of Pentaphenylcyclopentaphosphine and Disulfides, ポスター, 有澤美枝子, 澤畑恭佑, 山口雅彦, 28th International Symposium on the Organic Chemistry of Sulfur (ISOCS-28), 2018/8/26-31.
8. ペンタフェニルシクロペンタホスフィン PhP 基のジスルフィドへのロジウム触媒挿入反応, ポスター, 有澤美枝子, 澤畑恭佑, 山口雅彦, 第 29 回 万有仙台シンポジウム,

2018/6/9.

9. 新規な有機ヘテロ元素化合物の遷移金属触媒合成と機能, 口頭, 有澤美枝子, 第1回 女性研究者シンポジウム, 2018/6/8.

10. ロジウム触媒的複素環交換反応による多様な複素環化合物の合成, 口頭, 谷井沙織, 有澤美枝子, 田沢健, 山口雅彦, 第16回 次世代を担う有機化学シンポジウム, 2018/5/18-19.

11. ペンタフェニルシクロペンタホスフィン PhP 基のジスルフィドへのロジウム触媒挿入反応, 口頭, 有澤美枝子, 澤畑恭佑, 山口雅彦, 日本化学会第98回春季年会, 2018/3/20-23.

12. ジスルフィドのロジウム触媒的チオリン酸エステル化反応, 口頭, 有澤美枝子, 福本昂平, 山口雅彦, 日本化学会第98回春季年会, 2018/3/20-23.

13. 複素環スルフィドのホスフィニル化による複素環ジアルキルホスフィン誘導体のロジウム触媒合成, 口頭, 有澤美枝子, 田沢健, 山口雅彦, 日本化学会第98回春季年会, 2018/3/20-23.

14. 複素環エーテルと *N*-ベンゾイル複素環化合物の C-N 結合生成によるビス複素環化合物の触媒的合成法の開発, 口頭, 谷井沙織, 有澤美枝子, 山口雅彦, 日本化学会第98回春季年会, 2018/3/20-23.

15. 複素環チオ基交換を伴うロジウム触媒的非対称ビス複素環スルフィドの合成反応, ポスター, 有澤美枝子, 田沢健, 山口雅彦, 第28回万有仙台シンポジウム, 2017/6/24.

16. Rhodium-catalyzed Synthesis of Di(heteroaryl) HetAr-X-HetAr' Compounds Using Heteroaryl Exchange Reactions, 口頭, 有澤美枝子, International Symposium on Pure & Applied Chemistry ISPAC 2017, 2017/6/8-10.

[図書] (計0件) 該当なし

[産業財産権]

○出願状況 (計0件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年:

国内外の別:

○取得状況 (計0件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

取得年:

国内外の別:

[その他]

ホームページ等 <http://www.pharm.tohoku.ac.jp/dd-ls/contents/research.html> [研究成果]

6. 研究組織

(1) 研究分担者 該当なし

研究分担者氏名:

ローマ字氏名:

所属研究機関名:

部局名:

職名:

研究者番号 (8桁):

(2) 研究協力者 該当なし

研究協力者氏名:

ローマ字氏名:

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。